

EL RECIÉN NACIDO CON GENITALES EXTERNOS AMBIGUOS

DR. RONALD YOULTON R.
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

RESUMEN

La diferenciación sexual es un proceso genéticamente determinado y controlado, que puede ser alterado por diferentes tipos de mutaciones genéticas, o por el efecto de hormonas u otros disruptores ambientales que actúan sobre el embrión, resultando en genitales externos ambiguos en el recién nacido. Se revisa la diferenciación sexual normal y se presenta la nueva clasificación propuesta para los desórdenes del desarrollo sexual. Se mencionan los aspectos clínicos, el uso de imágenes y los estudios genéticos y hormonales para el diagnóstico. Se discute sobre los diferentes elementos que deben ser considerados para la asignación de sexo.

SUMMARY

Sex differentiation is a genetically determined and controlled process that can be disrupted by different types of genetic mutations or the effect of hormones or other environmental factors that act on the embryo, resulting in ambiguous external genitalia in the newborn. Normal sex differentiation is reviewed and the newly proposed classification of disorders of sex development is presented. Clinical aspects of diagnosis, the use of images and genetic and hormonal studies are mentioned. The different elements to be taken in consideration for sex assignment are discussed.

EL RECIÉN NACIDO CON GENITALES EXTERNOS AMBIGUOS

Un neonato al que no se le puede asignar sexo por el aspecto de sus genitales externos constituye un drama para los padres y familiares, y un dilema para el médico, quienes requieren una respuesta en el

menor plazo, lo que ocasionalmente puede tardar algunas semanas. El neonatólogo debe convocar a pediatras especialistas en endocrinología y en genética, a radiólogos y urólogos pediátricos y eventualmente a psiquiatra/psicólogo para formar un equipo capacitado para realizar un diagnóstico preciso y hacer un plan de tratamiento y seguimiento del paciente, con el fin de llevarlo a la edad adulta como una persona bien adaptada e idealmente fértil, sea en forma natural o asistida.

Para poder comprender los mecanismos que pueden generar una anomalía de la diferenciación sexual es necesario conocer cómo ocurre esta en condiciones normales.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL NORMAL

La diferenciación sexual es el resultado de un complejo proceso genéticamente determinado y controlado (1, 2, 3), en el que, en términos didácticos, se pueden distinguir cuatro etapas:

- Fertilización y determinación del sexo genético.
- Formación de estructuras comunes a ambos sexos.
- Diferenciación de la gónada bipotencial en ovario o testículo.
- Diferenciación de los conductos genitales y de los genitales externos.

Fertilización y determinación del sexo genético

La determinación del sexo genético depende de la constitución cromosómica del espermatozoide fecundante, sea este 23,X o 23,Y.

Formación de estructuras comunes a ambos sexos

El primordio gonadal en el humano aparece el día 32 post fertilización, en la superficie ventral del mesonefros, un derivado del mesodermo intermedio, que se denomina cresta genital. El mesonefros dará origen también a las suprarrenales y al sistema urinario, lo que explica el que

algunas anomalías del desarrollo gonadal se asocian a defectos renales o de las glándulas suprarrenales (4).

Inicialmente este primordio está formado exclusivamente por células somáticas derivadas del mesodermo, cubiertas por células del epitelio del celoma.

Diversos genes son necesarios para la formación de la cresta genital, siendo los más destacados LIM1 (11p12), LHX9 (1q31), SF1(9q33) y WT1(11p13).

Las células germinales se originan en el saco vitelino y migran a través del mesenterio dorsal y siembran las gónadas primitivas a las 5 semanas. Estas gónadas son bipotenciales y similares en ambos sexos hasta la sexta semana (5).

Paralelo a estos hechos, se han desarrollado dos tipos de estructuras pares, que son unipotenciales: los conductos mesonéfricos de Wolff y los paramesonéfricos de Muller.

Diferenciación de la gónada bipotencial en ovario o testículo

Una variedad de genes, localizados tanto en los cromosomas sexuales como en los autosomas participan en la diferenciación y desarrollo gonadal (2, 6).

Diferenciación Testicular

Hay consenso en que el gen SRY del cromosoma Y (Yp11.3), es el motor que inicia la diferenciación testicular a partir de la gónada bipotencial primitiva.

No se conocen con precisión los mecanismos moleculares por los cuales actúa SRY. Una hipótesis es que SRY induzca directamente la expresión de genes a nivel gonadal, principalmente SOX9 (17q24). Otra hipótesis se basa en evidencias experimentales. SRY y DAX1, cuyo gen se encuentra en el cromosoma X (Xp21.3), interactúan en períodos tempranos del desarrollo de la cresta genital. En el individuo XY, existe un solo alelo del gen SRY y un solo alelo del gen DAX1: se entiende entonces que hay una sola "dosis" de proteína SRY y una "dosis" de proteína DAX1. En esas condiciones, SRY parece ser predominante e induce la expresión de genes a nivel de la gónada, como SOX9 y AMH (19p13.3), los que junto a SF1, WT1, FGF9 (13q11) y DHH (12q13.1) la diferencian hacia testículo.

En ciertas condiciones anormales, la existencia de una duplicación de DAX1 (dos dosis activas) parece ser responsable de niveles elevados de DAX1 que impedirían el desarrollo testicular. No sólo los niveles de SRY, sino también la cronología de su expresión es importante: un retraso en la expresión de SRY permitiría una acción anti-testicular de DAX1, resultando en la formación de ovotestes o de gónadas disgenéticas.

Una de las principales funciones de SOX9 es activar la diferenciación de células pre-Sertoli, originadas en el epitelio del celoma, en Sertoli. Estas rodean las células germinales para formar los cordones testiculares primitivos que darán lugar a los túbulos seminíferos. Ello ocurre entre los 42 y 50 días.

Las células de Leydig originadas en células del mesonefros se diferencian entre los 55 y 60 días y se localizan en los espacios peritubulares, de manera que cumplidas las nueve semanas el testículo está estructurado y funcionando.

Diferenciación ovárica

En el embrión XX, las gónadas permanecen indiferenciadas pasadas las siete semanas. El control genético de la diferenciación ovárica no es del todo claro, teniendo un rol importante los genes WNT4 (1p35) y FOXL2 (3q23) (7).

Las células germinales se multiplican por mitosis y luego se diferencian a ovogonias. A la semana 10, las ovogonias comienzan a entrar en profase de la primera división meiótica, lo que marca la diferenciación ovárica. Posteriormente estas células son rodeadas por una capa simple de células foliculares, originadas en el epitelio del celoma (células de la granulosa) y del mesonefros (células de la teca), para transformarse en ovocitos y constituir los folículos primarios, los que pueden ser observados entre las semanas 15 y 16. Los folículos de Graaf son evidentes a la semana 23-24. En ausencia de células germinales la diferenciación del ovario no es posible.

Hacia el fin del séptimo mes todas las células germinales han entrado en profase de la primera división meiótica y permanecerán así hasta el momento de la ovulación en la edad adulta. Las que no lo han hecho sufren un proceso de atresia y apoptosis.

Diferenciación de los conductos genitales y de los genitales externos

Diferenciación de los conductos genitales

Hasta las 8 semanas de gestación los conductos genitales son idénticos en ambos sexos y consisten en un set de dos conductos unipotenciales: los de Wolff y de Muller. En ausencia de gónadas, la tendencia inherente de los conductos es desarrollarse en la línea femenina.

Diferenciación masculina

Entre los 55 y 60 días, las células de Sertoli inician la secreción de la hormona antimulleriana o AMH, iniciándose la regresión de estos conductos. Este es el primer signo de la diferenciación masculina del tracto genital. La regresión comienza en la región de estos conductos que está más próxima al polo caudal del testículo y se extiende en sentido craneal y caudal, respetando tanto el extremo craneal, que será la hidátide de Morgagni, como el extremo caudal que formará el utrículo prostático.

A las nueve semanas las células de Leydig inician la producción de testosterona, la que actúa estabilizando los conductos de Wolff. La parte superior de estos se diferencian en epidídimo. En sentido más caudal, estos conductos son rodeados por una capa de músculo liso y se transforman en conductos deferentes. Las vesículas seminales se originan en una dilatación de la porción terminal de estos a las 12 semanas.

Tanto AMH como testosterona ejercen un efecto local, lateral, que no influye en el lado contralateral

Diferenciación femenina

Se caracteriza por la falta de estabilización de los conductos de Wolff, los que ya han desaparecido a los 90 días, y por el desarrollo de los conductos de Muller que formarán las trompas y uniéndose medialmente hacia caudal, darán origen al útero y parte superior de la vagina.

Diferenciación de los genitales externos

Los genitales externos indiferenciados son bipotenciales y permanecen como tal, idénticos en ambos sexos, hasta las ocho semanas de gestación. Consisten en la hendidura urogenital, limitada lateralmente por los pliegues uretrolabiales y por fuera de estos por los pliegues labioescrotales y por el tubérculo genital en el extremo ventral. En ausencia de andrógenos, la tendencia inherente de los genitales externos es desarrollarse en la línea femenina.

Diferenciación masculina

La testosterona originada en los testículos debe ser transformada periféricamente (en el tejido genital) en dihidrotestosterona, por la acción de la 5 alfa reductasa. Sus efectos comienzan a las nueve semanas con el alargamiento de la distancia ano-genital, seguido por el cierre de los pliegues uretro-labiales y de los labio-escrotales, formándose la uretra perineal y peneana y el escroto. Este proceso queda completado entre las semanas 13 y 14.

La cronología ("timing") en que ocurre la activación de los genes involucrados en la producción de testosterona y su transformación en dihidrotestosterona es crítica; una falla del "timing" podría explicar la subvirilización de los genitales externos en algunos pacientes.

Diferenciación femenina

En ausencia de testosterona y dihidrotestosterona, los pliegues labioescrotales quedan como labios mayores, los pliegues uretro-labiales como labios menores y el tubérculo genital como clítoris.

DESÓRDENES DEL DESARROLLO SEXUAL (DDS)

Anomalías cromosómicas (7), mutaciones (8), deleciones (9, 10) o duplicaciones (11) de uno de los tantos genes que intervienen en el proceso de la diferenciación sexual o el efecto de andrógenos de origen fetal o extra fetal (9), el efecto de fármacos que bloqueen la actividad enzimática necesaria para la síntesis de andrógenos (7) o el efecto de disruptores ambientales (12) pueden alterar la diferenciación y desarrollo sexual.

Es importante tener en consideración que un determinado fenotipo puede ser producido por uno de los tantos factores etiológicos antes mencionados y que un determinado factor etiológico puede producir un espectro fenotípico.

En 1876 el patólogo alemán Edwin Klebs propuso una clasificación de

los estados intersexuales basada en la histología gonadal. Así, Hermafrodita Verdadero era aquel individuo que tenía tanto tejido testicular como ovárico en sus gónadas. Seudohermafrodita femenino era aquella persona cuyas gónadas eran exclusivamente ovarios, pero cuyos genitales externos eran ambiguos o de aspecto masculino. Seudohermafrodita masculino era aquel cuyas gónadas eran exclusivamente testículos pero cuyos genitales externos eran ambiguos o de aspecto femenino. Estos términos, junto a los de intersexo y reversión sexual, han recibido crecientes críticas de parte de los pacientes afectados y de sus familiares, quienes los consideran peyorativos y ofensivos (13).

La Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) y la European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) congregaron a un grupo de expertos, quienes adoptaron una nueva nomenclatura basada en el cariotipo y consensuaron el manejo de los pacientes con estos desórdenes, lo que fue publicado en la revista *Pediatrics* en 2006 (14).

De acuerdo a esta nueva nomenclatura, los desórdenes del desarrollo sexual (DDS) se pueden agrupar en tres grandes categorías: DDS de origen cromosómico, DDS 46,XY y DDS 46,XX.

DDS de origen cromosómico incluye al síndrome de Turner (45,X y variantes), al síndrome de Klinefelter (47,XXY y variantes), a la disgenesia gonadal mixta (45,X/46,XY) y al DDS ovotesticular quimérico (46,XX/46,XY) (7).

DDS 46,XY incluye las alteraciones del desarrollo testicular (disgenesia gonadal pura XY completa, disgenesia gonadal XY parcial, regresión testicular, DDS ovotesticular), los defectos de síntesis de testosterona y dihidrotestosterona, los defectos del receptor de andrógenos, los defectos del receptor de LH/hCG, los defectos de la hormona antimülleriana o de su receptor, extrofia cloacal y otros síndromes (9, 10, 15, 16).

DDS 46,XX incluye las anomalías del desarrollo ovárico (disgenesia gonadal pura XX, DDS ovotesticular, DDS testicular (pacientes 46,XX que son SRY+ o que tienen duplicación de SOX9), los derivados de un exceso de andrógenos (hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia fetoplacentaria de aromatasa, andrógenos exógenos o de origen materno), extrofia cloacal y otros síndromes (8, 11).

DIAGNÓSTICO

En esta revisión se excluirán aquellas condiciones en las que el fenotipo de los genitales externos es completamente masculino o femenino y que se manifestarán más tarde en la vida como pubertad atrasada, amenorrea, infertilidad en ambos sexos, hernia inguinal con contenido gonadal en una mujer, virilización en una mujer, ginecomastia persistente en un hombre, hematuria periódica en un hombre.

El problema se plantea en casos de genitales aparentemente femeninos con clítoris hipertrófico, con fusión posterior o con gónada palpable en región inguinal o en labios mayores y en casos de genitales aparentemente masculinos con testículos no descendidos bilaterales, con micropene, con hipospadias perineal, hipospadias leve con testículos no descendidos o en aquellos casos en los que un cariotipo realizado

prenatalmente sea discordante con el aspecto de los genitales externos del recién nacido.

La aproximación diagnóstica al problema debe incluir la historia familiar, la del embarazo, el examen físico, el estudio de imágenes, determinaciones hormonales y bioquímicas y los exámenes genéticos (17). Se han diseñado algoritmos para ordenar el estudio e ir descartando alternativas; tienen un valor didáctico y orientador, pero con limitaciones. El lector los puede encontrar en libros de texto (7).

La historia familiar debe consignar consanguinidad de los padres, antecedentes de otro afectado similar en la familia, el antecedente de recién nacidos fallecidos en las primeras semanas de vida por causas no especificadas, existencia de mujeres con amenorrea primaria o virilización.

Es importante indagar si durante la gestación la madre recibió medicamentos, estuvo expuesta a contaminantes ambientales o si sufrió algún grado de virilización.

El examen físico debe ser completo, buscando rasgos dismórficos (diversos síndromes cromosómicos y no cromosómicos presentan anomalías genitales entre sus características), hiperpigmentación de la piel (en especial de genitales y areolas mamarias), estado de hidratación, etc.

En el examen de los genitales externos se debe consignar la simetría de ellos, la forma y tamaño del falo, la presencia de cuerda ventral, la posición del meato urinario, la presencia y posición de las gónadas, la existencia de rugosidad de los pliegues labio-escrotales. En recién nacidos normales, el pene mide como promedio 4.0 cm, con un mínimo de 2.5 cm y su diámetro es superior a 0.9 cm. (18). El tamaño del clítoris no debe superar 1.0 cm, con un diámetro inferior a 0.6 cm (19).

Cuando existe duda sobre la existencia de fusión posterior en casos en que los genitales tengan apariencia femenina, se puede establecer la relación ano-genital, midiendo la distancia entre el ano y la arcada posterior, dividiéndola por la distancia entre el ano y la base del clítoris, cifra que en condiciones normales no debe superar 0.5 (20).

En todo recién nacido con genitales ambiguos se debe estudiar el cariotipo, el resultado del cual se puede obtener en 48 horas. También se puede recurrir a la técnica de FISH para X e Y en células de la mucosa bucal. Otras técnicas genético-moleculares son aplicables en casos específicos.

La ultrasonografía de la región pelviana y genital es de gran valor para determinar la presencia de gónadas y de derivados de Muller (útero). La RNM de abdomen y parte superior de la pelvis puede ser de utilidad en algunos casos, así como la endoscopia urogenital y la genitografía. Estos procedimientos deben ser realizados bajo anestesia general.

En caso de mujeres virilizadas, la mayor parte de las cuales son debidas a hiperplasia suprarrenal congénita (más del 90% por defecto de la 21 Hidroxilasa), los niveles plasmáticos de 17OHProgesterona, Androstenediona, Testosterona y Dehidrepiandrosterona, permiten establecer el diagnóstico. En ellas es necesaria la medición de electrolitos

plasmáticos en forma seriada y más allá de la primera semana de vida, pues en algunos casos la pérdida de sodio, retención de potasio y deshidratación aparecen más tardíamente. La actividad de la Renina plasmática o la medición directa de Renina aumentados son indicadores de deficiencia de mineralocorticoides.

En varones puede se puede calcular la relación Testosterona / Dihidrotestosterona, la que normalmente es inferior a 16. Ocasionalmente es de gran utilidad medir estas hormonas después del estímulo con gonadotropina coriónica durante tres días, al igual que la determinación plasmática de hormona antimulleriana (AMH o MIS).

En algunas circunstancias es necesario realizar exploración laparoscópica y biopsia gonadal.

ASIGNACIÓN DE SEXO

Este es un tema que en los últimos años ha provocado polémica. Un grupo de pacientes, insatisfechos con el resultado del sexo que se les asignó y de las operaciones a las que fueron sometidos, muchas de ellas mutilantes y con técnicas quirúrgicas que en la actualidad han sido muy mejoradas, han cuestionado el proceder de los médicos al respecto y han planteado la necesidad de que la asignación de sexo sea diferida hasta que el/la paciente esté en edad de participar en esa asignación. A juicio de quien escribe estas líneas, ello traería una serie consecuencias legales, sociales y psicológicas para el/la paciente y su familia. En nuestro país, si no está asignado el sexo, no es posible la inscripción en el Registro Civil y por ende, el ingreso a alguno de los sistemas de salud, al sistema previsional, a la escuela, etc.

Al respecto, el comité de expertos anteriormente mencionado (14), estableció que: 1) la asignación de género debe ser evitada antes del estudio por los especialistas; 2) la evaluación y seguimiento debe ser hecha en centros con profesionales experimentados en el tema; 3) todos los individuos deben recibir asignación de género; 4) la comunicación abierta con la familia y la participación de ésta en la asignación debe ser facilitada; 5) las preocupaciones de la familia deben ser respetadas y manejadas con estricta confidencialidad.

Diversos factores influyen en la asignación de sexo: el diagnóstico, el aspecto de los genitales externos, las características de los genitales internos, las opciones quirúrgicas, la necesidad de terapia hormonal de reemplazo para el resto de la vida, el potencial de fertilidad futura. A lo anterior se agrega las consideraciones relacionadas con la impronta cerebral de los andrógenos durante la gestación, los que junto al efecto de posibles genes de los cromosomas sexuales serían los responsables del dimorfismo sexual del sistema nervioso central y tendrían un importante rol en el desarrollo psicosexual (21). Respecto de este último, cabe mencionar tres aspectos: la identidad de género (el autoreconocimiento de ser hombre/mujer), el rol de género (el comportamiento típico hombre/mujer) y la orientación sexual (atracción heterosexual, homosexual o bisexual). En el desarrollo psicosexual influyen también la dinámica familiar y factores sociales.

La mayoría de las veces la asignación de sexo resulta relativamente

fácil, con acuerdo entre los distintos componentes del equipo médico y con los familiares y con un resultado muy satisfactorio para el/la paciente. Así, la experiencia ha demostrado que las pacientes con el síndrome de insensibilidad completa a andrógenos, cuyo fenotipo de los genitales externos es femenino, a pesar de ser 46,XY, tienen una identidad de género, asumen un rol de género y tienen una orientación sexual femenina (22, 23).

Como prototipo de DDS 46,XX, las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de la 21Hidroxilasa, que han estado expuestas durante su vida fetal a significativas cantidades de andrógenos, tienen una identidad de género femenina en más del 90% de los casos, aunque muchas de ellas muestran durante la infancia un rol de género más masculino (preferencia por juguetes y juegos) (24). Su orientación sexual es predominantemente femenina, aunque la incidencia de homosexualidad es mayor que en la población general y una proporción importante de ellas permanecen solteras en la edad adulta (25, 26). A pesar de ello, la recomendación para las pacientes con este diagnóstico, aunque estén marcadamente virilizadas, es que les sea asignado sexo femenino.

Los problemas más complejos lo presentan los DDS 46, XY marcadamente subvirilizados, los desórdenes ovotesticulares y los pacientes con extrofia de la cloaca (27).

Contrariamente a lo que se pensaba hasta hace unos años atrás, en que durante los primeros 18 meses de vida era posible cambiar de sexo a un lactante sin consecuencias para su identidad, rol y orientación sexual futuros, estudios más recientes han demostrado que ello no parece ser así.

Una reciente publicación relativa a DDS 46,XY con extrofia de la cloaca, en que la reparación de genitales externos masculinos fue considerada impracticable, lo demuestra (28). Se trataba de 16 varones en los que se planteó a los padres asignación de sexo femenino. Dos rehusaron hacerlo. Estudiados los 16 pacientes entre los 5 y 16 años de edad, los dos a quienes se les había asignado el sexo masculino continuaban con su identidad y rol de género masculinos. De los 14 que fueron operados y criados en el sexo femenino, ocho se declararon pertenecer al sexo masculino y vivían como tales. Lo anterior resalta la importancia de la impronta androgénica cerebral durante la vida fetal.

Dados estos antecedentes, se puede concluir que la asignación de sexo no debe basarse en un solo criterio, como el cariotipo, la histología gonadal, la etiología del defecto o el deseo de la familia, sino en el conjunto de factores anteriormente mencionados e involucrando a los padres en tan trascendente decisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes IA. Minireview: sex differentiation. *Endocrinology* 2001; 142:3281-3287.

2. Josso N, Rey R, Gonzalès J. Sexual Differentiation [en línea] Abril 10, 2007. En: *Pediatric Endocrinology* [Julio 23, 2007]. Disponible en <http://www.endotext.org>.

3. Moore KL. Aparato urogenital. En su: *Embriología Clínica*. Mexico. Interamericana ñMcGraw-Hill. 1989. pp271-313.

4. Lin L, Gu WX, Ozisik G, To WWS, Owen CJ, Jameson JL, Achermann JC. Analysis of DAX1 (NR0B1) and Steroidogenic Factor1 (NR5A1) in children and adults with primary adrenal failure: Ten years experience. *J Clin Endocr Metab* 2006; 91:3048-3054.

5. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004; 350:367-378.

6. MacLaughlin DT, Teixeira J, Donahoe PK. Perspective: reproductive tract development - New discoveries and future directions. *Endocrinology* 2001; 142:2167-2172.

7. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Trastornos de la diferenciación sexual. En: *Williams Tratado de Endocrinología*. Madrid. Elsevier España 2004. pp917-1086.

8. New MI. 21 Hydroxilase deficiency: classical and non classical congenital adrenal hyperplasia [en línea]. Abril 16, 2006. En: *Pediatric Endocrinology* [Julio 23, 2007] Disponible en <http://www.endotext.org>.

9. Carrillo AA, Damian M, Berkovitz G. Disorders of sexual differentiation. In: Lifshitz F. Ed. *Pediatric Endocrinology Vol 2*. New York: Informa Healthcare, 2007:365-390.

10. Hawkins JR, Taylor A, Goodfellow PN, Migeon CJ, Smith KD, Berkovitz GD. Evidence of increased prevalence of SRY mutations in XY females with complete rather than partial gonadal dysgenesis. *Am J Hum Genet* 1992; 51:979-984.

11. Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb A, Bartley J. Autosomal XX reversal caused by duplication of SOX9. *Am J Med Genet* 1999; 87:349-353.

12. Mc Lahlán JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2001; 22:319-341.

13. Houk CP, Lee PA. Intersexed states: diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 791-810.

14. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118: 488-500.

15. Josso N, Briard M. Embryonic testicular regression syndrome: variable phenotypic expression in siblings. *J Pediatr* 1980; 97:200-204.

16. Neri G, Opitz J. Syndromal (and nonsyndromal) forms of male pseudohermaphroditism. *Am J Med Genet* 1999; 89:201-209.
17. Ogilvy-Suart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004; 89: 401-407.
18. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975; 86:395-398.
19. Riley WJ, Rosenbloom AM. Clitoral size in infancy. *J Pediatr* 1980; 96: 918-919.
20. Callegary C, Everett S, Ross M, et al. Anogenital ratio: measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. *J Pediatr* 1987; 111: 918-919.
21. Arnold AP, Xu J, Grisham W, Chen X, Kim YH, Itoh Y. Minireview: Sex chromosomes and brain sexual differentiation. *Endocrinology* 2004; 145:1057-1062.
22. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutation analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:658-665.
23. Wisniewski AB Migeon CJ, Meyer ñBahlburg HFL et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical and, and psychosexual outcome. *J Clin Encocrinol Metab* 2000; 85:2664-2669.
24. Nordenstrom A, Servin A, Bohlin G, Larsson A, Wedell A. Sex-typed toy play behavior correlates with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87:5119-5124.
25. Berenbaum SA, Bailey M. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 1102-1106.
26. Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L et al. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1391-1396 .
27. Diamond DA, Burns JP, Mitchell C, Lamb K, Kartashov AI, Retik AB. Sex assignment for newborns with ambiguous genitalia and exposure to fetal testosterone: attitudes and practices of pediatric urologists. *J Pediatr* 2006; 148: 445-449.
28. Reiner WG, Gearhart JP. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. *N Engl J Med* 2004; 350: 333-341.